

# Özel Hasta Gruplarında Yoğun Bakım

## Kuş Gribi

Ahmet Faik ÖNER\*

\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN

**Kuş gribi;** avian influenza (H5N1), isimleri ile bilinen, evcil kanatlılarda ölümcül salgınlar yapabilen ve bu salgınlar sırasında hayvanla teması olan insanlara bulaşabilen ve genelde pnömoni ve dispne ile seyreden mortalitesi yüksek zoonotik bir hastalıktır. Hastalık “Tavuk vebası, Bird flu, Avian flu, Chicken flu” sinonim isimleriyle de bilinmektedir.

**Virüs;** influenza virüsü Orthomyxoviridae ailesinden, ortalama 100 nm çapında, yuvarlak, filamentli yapıda, tek sarmallı, segmentli bir RNA virüsüdür. Nükleoproteinlerindeki anti-jenlere göre A, B ve C tiplerine ayrılır. İnfluenza A klinikte en önemli tiptir. İnfluenza B hafif klinikle seyreder. İnfluenza C ise daha çok afebril soğuk algınlığına benzer bulgularla seyreder<sup>[1-6]</sup>.

İnfluenza virüsü, bünyesindeki hemaglutinin (HA= 1-16 olmak üzere 16 çeşit) ve nöraminidaz (NA= 1-9 olmak üzere 9 çeşit) enzimlerindeki antijenik yapıya göre isimlendirilir<sup>[7]</sup>. Virüse karşı oluşan antikolar genelde hemag-

lutinin ve nöraminidaza karşı oluşur. Dolayısıyla hemaglutinin ve nöraminidaz bağışıklamada büyük öneme sahiptir. Virüsleri tanımlamada influenza tipi/orijin aldığı canlı (insan hariç)/izole edildiği yer/alt tip numarası/izolasyon yılı/(parantez içinde influenza alt tipi) şeklinde tanımlama yapılır. Örneğin; A/Duck (ördek)/Vietnam/11/04 (H5N1). İnfluenza virüsü çok geniş bir yelpazede birçok canlı türünde hastalık yapabilir. Ekolojik açıdan en büyük havuz kuşlardır. Kuşlar bütün influenza tiplerini, çoğunlukla hasta olmadan taşımakta veya bazen bunlarla hasta olmaktadır.

Çeşitli canlılar ve bunlarda görülen virüslerin antijenik tipleri;

İnsanlar: H1, H2, H3 ve N1, N2

Domuzlar: H1, H3 ve N1, N2

Atlar: H3N8, H7N7

Deniz memelileri: H1, H3, H4, H7, H13

Sansargiller: H10

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN  
e-mail: afo59@yahoo.com

İnfluenza A virüsünün önemli bir özelliği de farklı türlere özgü alt grupların, birbirinden genetik materyal alışverişine açık ve farklı bir virüsün oluşmasına son derece elverişli olmasıdır. Oluşan yeni virüs, insana özgü bir influenza virüsünden gen alırsa, insandan insana bulaşma özelliği de kazanabilir. Memeli ve kuş virüsleri için özgül hücre reseptörlerinin birarada olduğu gösterilmiş olan domuzlar ve insanlar kuş virüslerine maruz kalmakla yepyeni bir alt tipin ortaya çıkmasına yol açabilir<sup>[8,9]</sup>. Bu şekilde değişime uğrayan virüs yeni pandemi ve epidemilere yol açabilmektedir. Antijenik değişim influenza A'da en sık, influenza B'de daha az olur. İnfluenza C'de ise değişim olmaz. Bu değişimler antijenik drift ve shift başlıkları ile ele alınır.

**Antijenik drift:** Daha çok H ve kısmen de N'de nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan minör değişikliklerdir. İnfluenza A virüsü her bir replikasyonda ortalama bir nükleotidinde değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerle yeni suşlar ortaya çıkar ve sonuçta drift ile ortalama her üç yılda bir olan yeni epidemilere yol açabilir<sup>[10,11]</sup>.

**Antijenik shift:** Bir konağı infekte eden farklı virüsler arasında bir veya daha fazla yeni RNA segmentinin yeniden yapılanmasıyla oluşur. Yeni bir H ve N içeren bir virüs alt tipi sentezlenir. Shift ile 10-40 yılda bir olabilen pandemilere, insanları etkileyen yeni suşların oluşmasına ve önceki yıla ait suşlarla yapılan aşının etkisiz kalmasına neden olurlar.

Tarihsel olarak incelendiğinde son 300 yılda 10-13 kadar, 20. yüzyılda ise 9-39 yıl arayla antijen kayması sonucu ortaya çıkan yeni virüs alt tiplerine bağlı üç büyük grip salgını olmuştur.

1918-1919 yıllarındaki H1N1 (İspanyol gribi) pandemisinin 20-40 milyon (bazı verilere göre 50-100 milyon) kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir<sup>[12]</sup>. Ardından 1957-1958 H2N2 (Asya gribi), 1968-1969 H3N2 (Hong Kong gribi) pandemileri olmuş ve 1977-1978 döneminde H1N1 tekrar dolaşıma başlamıştır. Halen dünya üzerinde H3N2 ve H1N1 virüsleri dolaşmaktadır. Bundan sonra da yeni pandemilerin olması kaçınılmaz gibi görünmektedir. Olası bu pandemilerde en büyük adaylardan birisi H5N1 suşudur. Avian influenza yaklaşık 100 yıldan beri bilinmektedir. Tavuklarda ilk kez İtalya'da gösterilmiştir<sup>[13]</sup>.

1959 yılında tavuk vebası hastalığının avian influenza (H5N1) olduğu belirlenmiş, 1997 yılında ise ilk kez Hong-Kong'da insanda infeksiyon belirlenmiştir. Bu tarihten itibaren H5N1 suşu giderek daha fazla patojenite ve bulaşıcılık özelliği kazanmış ve özellikle Güney Doğu Asya'da birçok insanın ölümüne yol açmıştır. Coğrafi açıdan bu yöreden farklı olarak Türkiye'nin doğusunda 2006 yılı başlarında ortaya çıkan kuş gribi salgını olayın dünyanın sadece belirli yöresiyle sınırlı olmadığını ve özellikle göçmen kuşlar yoluyla dünyanın her tarafına yayılabileceğini göstermiştir<sup>[14-18]</sup>.

İnsan gribi (human influenza) deyimi insanlarda sık görülen influenza alt tiplerini içermektedir. İnsanlarda bilinen üç alt tip vardır. Bunlar; H1N1, H2N2 ve H3N2 tipleridir. Bugün için H1N1 ve H3N2 suşları dolaşımdadır.

### PATOGENEZ

Virüs solunum yolu epitel hücrelerine yapışır. İnsan influenza virüsü solunum yolu epitelindeki siyalik asit bölgesine yapışır. Burada hemaglutinin epitel hücrelerine yapışır, nöraminidaz ise solunum yollarındaki müsini parçalar. Müsin önemli bir hemaglutinin inhibitörüdür. Nöraminidaz virüsün infekte hücreden çıkışını sağlar. İnfluenza, solunum yolu epitel hücrelerinde önce hücre çekirdeğinde çoğalır, daha sonra sitoplazmaya geçer, buradan da komşuluk yoluyla diğer hücreleri infekte eder. Virüs solunum yolu epitelinde siliyer fonksiyonların bozulmasına, mukus sekresyonunun azalmasına ve hücrelerin deskuamasyonuna neden olur. Bu replikasyon ve geçişler solunum yolu epiteline özgüdür. Virüsün diğer organlarda bulunmasına karşın, özellikle akciğerlerde ve bağırsaklarda aktif replikasyonu gösterilmiştir. Virüsün birincil hedefi pnömositlerdir. Difüz akciğer hasarı; interstisyel lenfoplazmositik infiltrasyon, interstisyel fibrozis ve hiyalen membran tarzında kendini gösterir. Ayrıca interstisyel pnömoni ve fokal hemoraji ile birlikte akciğer konsolidasyonu görülür. SARS'ın aksine akciğerlerde bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni (BOOP)-like pattern yoktur.

Mukoza hasarı genelde 10-14 gün, viral atılım ise 5-10 gün sürer<sup>[19-22]</sup>.

Kuş gribinde mortalite ve akciğer patolojisinde iki önemli öge etkendir<sup>[23]</sup>:

1. Yüksek viral yük,

2. Sitokin fırtınası ve hemofagositozi: Burada rol oynayan ögeler:

- Azalmış naturel killer aktivitesi.
- TNF: "Mitogen activated protein kinase" ve TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) aracılığıyla etki eder. TNF makrofajlardan salınır, toksisite ile ilişkilidir, apoptozisi indükler ve hastalığın patogenezi artırır.

• Ayrıca; IL-6, IFN, kemokinler (CC, CXC subtipleri), IP-10 (Interferon gamma inducible protein-10), IL-8, MCP-1 ve MIG gibi proteinler patogenezi ile ilgili bulunmuştur<sup>[24,25]</sup>.

## BULAŞ

Göçmen su kuşları, virüsü bağırsaklarında taşıyor ve genellikle hastalanmazlar veya hastalığı hafifçe geçirirler. Salya, burun akıntısı ve dışkılarıyla doğrudan veya bu salgılarla kirletilen materyalle temas eden evcil kanatlı hayvanlar hastalığa yakalanır. Virüs soğuk gubrede en az üç ay, 22°C'de dört gün, 0°C'de 30 gün etkinliğini korur. 56°C'de üç saat, 60°C'de 30 dakikada etkinliğini yitirir. Formalin ve iyot gibi yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara duyarlıdır. Kanatlı hayvanlarda kuluçka süresi üç-beş gündür ve %100 ölümcüldür.

## İnsana Bulaş

Hasta kanatlılara, hasta kanatlıların çıkartılarına direkt temasla veya hasta kanatlıların çıkartılarının el ile ağız ve buruna bulaştırılması şeklinde olur. Virüs yakın temasla bulaştığı gibi küçük partiküller halinde havada birkaç kilometre yol alabilir ve solunum yoluyla da bulaşabilir. H5N1 virüsünün insanlar arasında tutunabilmesine karşı bir dereceye kadar etkili bir engelin bulunduğu açıktır. Bu engel, gen segmentlerinden bir ya da birkaçıyla ilişkilidir. Bilindiği gibi influenza virüsleri solunum yolunda siyalik asit rezidülerine hemaglutinin vasıtasıyla bağlanır. Bu bağlanma; insan influenza virüslerinde siyalik asit  $\alpha$ -2,6 galaktoz, kuş virüslerinde ise siyalik asit  $\alpha$ -2,3 galaktoz bağlantıları şeklinde olmaktadır. Shinya ve arkadaşları insan influenza reseptörlerinin daha çok üst solunum yolunda olduğunu, akciğerlerde trakea ve bronşlarda da olduğunu, ancak alt solunum yollarına doğru gidildikçe reseptör sayısının belirgin şekilde azaldığını, buna karşın avian influenza reseptörlerinin ise daha çok alveol ve bronşiyol düzeyinde olduğunu, üst solunum yollarında ise oldukça az olduğunu göz-

lemiştirler. Bu önemli çalışma avian influenza virüsünün insandan insana bulaşmasının niçin zor olduğu ve neden daha çok pnömoni ile seyrettiği sorularına ışık tutmuştur<sup>[26]</sup>.

## İnsandan İnsana Bulaş

Güney Doğu Asya'da kuş gripli olguların bakımını yapan hasta yakınlarında ve sağlık personelinde hayvan teması olmadığı halde hastalık gelişmiştir. Hastane personeli ile ilgili yapılan çalışmalarda sağlık personelinde sayıca az olsa da belirgin hastalık ortaya çıktığı, H5N1'e karşı antikör cevabının oran olarak az veya olmadığı bildirilmiştir. Hollanda'da 2003 salgınında üç kişide H7N7 suşunun insandan insana bulaştığını gösteren kanıtlar bulunmuştur. Bugün için bu hastalara hizmet veren sağlık personeline bulaşma riski çok düşük olsa da koruyucu önlemler mutlaka önerilmektedir<sup>[27-32]</sup>.

## KLİNİK

Kuluçka süresi iki-dört gündür, bu süre 17 güne kadar uzayabilir.

## Belirti ve Bulgular

H5N1 enfeksiyonunda belirtiler ve bulgular insan influenza enfeksiyonundaki (ateş, halsizlik, kas ağrısı, burun akıntısı, boğazda yanma, farenkste hiperemi, öksürük vs.) gibidir. Ancak grip semptomlarına ek olarak akciğer tutulumuna ait bulgular (taşipne, dispne, dinlemekle ral veya ronküs) ön plana çıkar. Hastaların bir kısmında ishal görülebilir. Ayrıca ilerlemiş olgularda renal yetmezlik, kardiyak dilatasyon, aritmi şeklinde kalp tutulumu, çoklu organ yetmezliği, ansefalopati ve ansefalit görülebilir<sup>[14-18]</sup>.

Sağlık Bakanlığı hastalığın tanımlanması ve yaklaşımında pratik bilgiler içeren rehber hazırlamıştır. Rehber temas öyküsü ve semptomlara göre sınıflama yapmıştır. Buna göre;

Riskli temas: Son 10 gün içinde;

- Hasta veya ölü kanatlı hayvanların;
  - Tüyüne dokunmak veya yolmak,
  - Çıkartılarına veya bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak,
  - Kesmek ve pişirmek için hazırlamak,
  - Bulduğu kapalı ortamda en az bir saat bulunmak.
- H5N1 pozitif olduğu kesinleşmiş veya şüphelenilen hasta insanlarla yakın temasta

bulunmak, çıkartılarına maruz kalmak veya bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak.

c. Sağlık ve veteriner teşkilatında laboratuvarıda görev alanların infekte materyallerle herhangi bir şekilde temas etmiş olması.

### **Klinik Tanımlama**

Başka herhangi bir nedenle açıklanamayan ani başlangıçlı, koltuk altından ölçülmüş 38°C üzerinde ateş olması ve boğaz ağrısı, öksürük, yaygın kas ağrıları, solunum zorluğu semptomlarının eşlik etmesi.

### **Vaka Sınıflaması**

**Olası vaka:** Solunum zorluğu bulgusu olmadan, klinik tanımlamaya uyan vakada riskli temas hikayesinin olması.

**Kuvvetle olası vaka:** Solunum zorluğu bulgusu olmak şartıyla klinik tanımlamaya uyan vakada riskli temas hikayesinin olması.

**Kesin vaka:** Olası veya kuvvetle olası vakanın Sağlık Bakanlığının belirlediği referans laboratuvarlarda doğrulanması.

### **TANI**

İlk basamak testlerinde influenzaya özgü laboratuvar bulguları yoktur. İlerlemiş olgularda lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), amilaz, kreatinin kinaz düzeylerinde artış görülür. Tanı epidemiyolojik ve klinik verilerle birlikte değerlendirilir.

Influenza tanısında doğrudan vücut salgısı veya kan örnekleri kullanılır. Virüs içeren en iyi örnekler entübe hastalarda trakeal aspirasyon sıvısı veya nazofarengeal bölgeden dikkatli şekilde derin kısımlardan yapılan sürüntülerden elde edilir. Kliniğimizde izlediğimiz kuş gribi olgularının bazı nazofarengeal sürüntü örnekleri test sonuçları negatif idi, ancak trakeal aspirat örneklerinin hepsi pozitif sonuç verdi.

Tanı başlıca iki başlık altında ele alınır.

#### **1. Virüsü tanıma:**

• Viral kültür: Hayvan hücre serileri veya tavuk embriyosu kullanılır.

• Hızlı antijen testleri: İmmünokromotografik, membranimmünassay veya immünfloresan yöntemlerle virüs tipi (A veya B) tanınır.

• Moleküler testler: Real time veya revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri.

2. Konakçı antikor cevabı: Serumda H5N1'e karşı oluşan antikorlar araştırılır.

• Mikronötralizasyon,

• ELISA,

• Kompleman fiksasyon testleri,

• Western Blot (H5 komponentini tanıma).

Hızlı antijen testleri olarak adlandırılan testlerde influenza antijenlerine karşı immünokromotografik veya enzim immün assay (EIA) tanı yöntemleri kullanılır. A veya B tipi şeklinde genel tanıma sağlayabilir. Alt tipler belirlenemez<sup>[2-4,33-36]</sup>. Türkiye'deki kuş gribi salgınında nazofarengeal örneklerden alınan sürüntü örneklerinde hızlı antijen, ELISA ve realtime-PCR yöntemleri kullanılmıştı. Kesinleşmiş kuş gribi olgularının hepsinde hızlı antijen ve ELISA testleri negatif idi. Pozitif sonuçlar Türkiye'de real time-PCR, İngiltere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) laboratuvarlarında RT-PCR testleriyle konuldu. Türkiye'deki olgular, tanıda moleküler yöntemler dışındaki testlerin güvenilir olmadığını vurgulayarak literatüre ışık tutmuştur.

### **TEDAVİ**

Genel destek tedavisi önemlidir. DSÖ kuş gribi olgular için antiviral tedavide dört ilaç önermektedir. Bunlar, nöraminidaz inhibitörleri olan oseltamivir, zanamivir ve M2 membran protein inhibitörleri olan amantadin ve rimantadin. Amantadin ve rimantadin ile ilgili en önemli sorun; bu ilaçlara karşı hızlı direnç gelişmesidir. Bunlar içinde zanamivir aerosol, diğerleri oral olarak kullanılır. Komplikasyonsuz grip olgularında tedavi süresi beş gündür. Pnömoni durumunda bu süre birkaç haftaya kadar uzayabilir<sup>[37]</sup>.

#### **Oseltamivir:**

En yaygın kullanılan antiviral ajandır. Önerilen dozlar;

|             |                       |
|-------------|-----------------------|
| 15 kg       | : 30 mg günde iki kez |
| 15 kg-23 kg | : 45 mg günde iki kez |
| 23 kg-40 kg | : 60 mg günde iki kez |
| > 40 kg     | : 75 mg günde iki kez |

Osetamivirle ilgili olarak şunlar söylenebilir:

- Peroral kullanımı en büyük avantaj,
- Erken kullanımı çok önemli,
- Double doz (hızlı ilerleyen vakalarda?),
- Yan etkileri kullanımı zorlaştırıyor. Osetamivirin bulantı, kusma, ishal, bronşit, karın ağrısı, sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan etkileri vardır.
- Oral almayanlarda problem.

### Yardımcı Tedavi Yöntemleri

#### Kortikosteroid:

Kortikosteroid immünomodülatör ajan olarak hemofagositozis ve viral pnömonilerde kullanılmıştır<sup>[38]</sup>. Kullanıldığı pnömoniler:

- SARS,
- Human influenza A,
- Varisella zoster pnömonisi,
- Adenoviral pnömonisi,
- Hantavirüs pulmoner sendrom,
- Respiratuar sinsityal virüs pnömonisi,
- Measles pnömonisi,
- Epstein-Barr virüs pnömonisi.

Avian influenzada rutin olarak birçok merkezde kullanılmış. Dozu: standart 2 mg/kg prednizolon veya (equivalent dozda) deksametazon. Kuş gribi salgınında merkezimizde standart veya yüksek dozda kullanılmıştır. Birçok merkezde kullanılmakla birlikte genel klinik yararı ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'ndaki mortalite oranına faydası bilinmemektedir. Viral yükün azaltılmasından sonra sistemik inflamatuvar yanıtın baskılanması amacıyla ve sitokin fırtınası ve hemofagositozisin önlenmesi için yararlı olduğu düşünülebilir. Konakçının ürettiği interferon (IFN) ve tümör nekrozis faktör (TNF) viral replikasyonu baskılar bu etki immünomodülatör ajanlarla olumsuz şekilde baskılanabilir. Bu nedenle sitokin profili ve viral yük birlikte değerlendirilmelidir.

#### Antibakteriyel Tedavi

Patolojik örneklerde sekonder bakteriyel enfeksiyona ait bulgular yoktur. Kuş gripili olguları tedavi eden hemen tüm merkez antibiyotik kullanmıştır. Daha çok geniş spektrumlu

antibiyotikler: vankomisin, karbapenem, aminoglikozidler kullanılmaktadır. Ancak klinik yararı bilinmemektedir.

**İmmünglobulin (IVIG):** Hemofagositoziste kullanılmaktadır<sup>[38]</sup>. 2006 salgınında Van'da tedavi edilen hastalarda 0.5 g/kg IVIG verildi; dört hastada bir gün bir hastada dört gün kullanıldı. Beş gün verilen hastaya beraberinde 2 mg/kg metilprednizolon verildi. Başlangıçta hızlı ilerlemesine rağmen klinik bulguları ve akciğer tutulumu geriledi.

**İnterferon (IFN):** IFN; virüsün hücreye girişini ve viral protein ve nükleik asit sentezini engeller, natural killer hücreleri indükler, diğer immün sistem hücreleri ve antikor sentezini artırır. Solunum yolu virüslerine karşı doğal bağışıklıkta ilk basamak nazal tip 1 IFN üretilmesidir. Virüsün IFN'yi baskılayıcı etkisi ekzojen IFN'yi etkilemiyor (in vitro). Bu teorik bilgiler kullanımını düşündürse de kuş gribi tedavi eden merkezlerde kullanılmamıştır. Fare modellerinde düşük doz oral IFN insan influenza virüsüne karşı tedavi ve profilaksiste etkili bulunmuştur<sup>[39]</sup>.

**Pasif immünoterapi:** Konvalesan plazma daha önce kuş gribi geçirmiş ve halen sağlıklı bireylerden elde edilen konvalesan plazma birçok viral hastalıkta kullanılmıştır. Çin'de bir hastada kullanılmış ve başarılı sonuç alınmıştır<sup>[40]</sup>.

**Preklinik çalışmalar:** At hiperimmünglobulini F(ab)<sub>2</sub> anti-avian influenza antikorunu avian influenza suşlarına (özellikle su kuşlarından izole edilenlerine) karşı nötralize edici etkileri bulunmuştur<sup>[41,42]</sup>. T-hücre ilişkili immünite için transfer faktör yeni influenza virüs enfeksiyonlarının korunma ve tedavisinde aday ilaçlardan olabilir<sup>[43]</sup>.

#### Mekanik Ventilasyon

Kliniği ağır birçok hastada uygulanmıştır. Van'da izlediğimiz dört hastada uygulanmıştı. İyi kontrol edilmesine rağmen hastaların hepsi kaybedildi.

#### Diğer Tedaviler

Hipotansiyon için kliniğimizde dopamin, norepinefrin kullanıldı. Hastaların hipotansiyonları düzeldi.

Nötropeni için koloni stimüle edici faktör (G-CSF) iki hastada kullanıldı. Çok hızlı cevap

alındı (lökopeni ve lenfopeni düzeldi), ilaç iki günde sonlandırıldı. Ancak hastalardan biri kaybedildi.

Dissemine intravasküler koagülopati (ISTH kriterlerine göre) üç hastada gelişti. Düşük doz (75 U/kg/gün) LMWH uygulandı. Klinik faydası gözlenmedi, ancak hastalarda belirgin kanama gözlenmedi.

Tedavide ayrıca olası sekonder bakteriyel infeksiyonlara karşı antibakteriyel ilaçlar da kullanılmaktadır. Klinik yararı bilinmemekle birlikte hastalığın son derece hızlı seyirli olması nedeniyle genellikle antibiyotik tedavileri kullanılmıştır. Ayrıca antiödem preparatlar, analjezik-antipiretik, mekanik ventilasyon uygulamaları da olguların özelliğine göre kullanılmaktadır<sup>[29,30]</sup>.

### KLİNİK SEYİR

Kuş gribinde mortalite oranı DSÖ verilerine göre %60'tır (29.1.2007 tarihinde: 270 olguda 164 ölüm). Van'da izlediğimiz vakalarda bu oran %50 idi. Türkiye vakalarını değerlendirsek oran %30 civarındadır (12 olguda 4 ölüm). Ölüm sebebi bizim olgularımızda da olduğu gibi pulmoner yetmezliktir<sup>[44]</sup>.

### KORUNMA YÖNTEMLERİ

Türkiye 2006 salgını ile bu konuda ciddi bir sınav vermiş ve bu sınavı başarı ile sonuçlandırmıştır. Korunmada en önemli öge kuşlar-kümes hayvanları-insan bulaşındaki zinciri kırmaktır. Bu nedenle hastalıklı kümes hayvanlarının itlafı en önemli konudur. Ülkemizde 2006 salgını halk sağlığı konusunda önemli bir bilincin yerleşmesine sebep olmuştur. Şöyle ki, özellikle Doğu Anadolu yöresinde olmak üzere halkımız daha önce kümes hayvanlarının hastalıkları insanlara geçmez düşüncesiyle hasta olan kümes hayvanları ile yakın temastan kaçınmamaktaydı ve bunları kesip yemekteydi. Bu ve benzeri düşünce değişiklikleri kuş gribine karşı toplumsal duyarlılığımızı geliştirmiştir.

Hastalıklı insan veya kümes hayvanları ile temasta bulunanlar veya risk taşıyanlar için de antiviral tedavi önerilmektedir. Genel olarak profilaksi dozu, günde iki kez alınan tedavi dozunun bir kez alınması şeklindedir. Bu süre 7-10 gün kadardır. Hastalıklı hayvan veya insanlardan korunma da genel hijyen ve korunma yöntemleri en sıkı şekilde uygulanmalıdır.

### Pandemik Grip Senaryosu

Herhangi bir hastalık etkeninin pandemi yapması için genel olarak üç özellik aranır;

- Ajanın insan için antijenik olarak yeni suş olması ve immünite gelişmiş olmaması,
- İnsana bulaşması ile şiddetli hastalık oluşturması,
- İnsanlar arasında kolay yayılması.

Bu üç öğeden ilk ikisi avian influenza için geçerli, ancak şu an için sevindirici olan üçüncü öğenin olmamasıdır. Türkiye salgınındaki virüsün moleküler genetik incelemelerinde söz konusu virüsün mutasyon sonucu, hayvandan insana ve insandan insana daha kolay bulaşıyor olabileceği endişeleri ortaya çıktı, ancak bunun klinik yansımaları olmadı. Gelecekte pandemi açısından korkulan şudur: Aynı konakçıda karşılaşan değişik influenza suşları birbirinden genetik materyal alışverişinde bulunabilir ve örneğin insanlar için oldukça patojenik olan avian influenza virüsü insanlara daha kolay bulaşabilir bir özellik kazanabilir (1957 Aşya ve 1998 Hong-Kong pandemilerinde olduğu gibi). Ayrıca avian influenza virüsü doğrudan insana bulaşır hale gelebilir (1918 İspanyol pandemisindeki gibi). 1918 pandemisini inceleyen bir raporda, nüfus yoğunluğu, ulaşım ve bulaşmadaki kolaylıklar göz önüne alındığında aynı özellikteki bir virüse bağlı salgın bugün olursa yaklaşık 52-81 (ortalama 62) milyon insanın ölümüne yol açacağı iddia edilmiştir. Yine Amerika'dan "Congressional Budget Office (CBO)" olası bir pandemide sadece Amerika'da 90 milyon hasta, 2 milyon ölüm ve ekonomik olarak da 675 milyar dolar kayıp tahmin etmektedir<sup>[45-47]</sup>. DSÖ olası influenza pandemisi için önlemler belirlemiştir. Olası global pandemi riskini "pandemik alarm periyodunda" faz 3'te olarak kabul etmektedir.

Böyle bir pandemi senaryosu için en önemli iki önlem aşı geliştirilmesi ve yeterli ilaç stoğunun hazırlanmasıdır. İlaç stoğu ile ilgili olarak Sağlık Bakanlığı'nın ciddi çalışmalarının devam ettiğini bilmekteyiz. Kuş gribinin henüz aşısı bulunmamaktadır. Aşının üretimi için gerekli bilgi ve teknoloji hazırlansa bile üretim için dört-dokuz aylık bir süre gerekecektir. Şu anda ilaç üretici firmalar faz 2 düzeyindedir. Dünyada aşı üretim kapasitesinin pandemi tehlikesinde ihtiyacı karşılayacak kapasitesi

sınırlıdır. Ayrıca, H5N1 alt tiplerine karşı oluşturulan bir aşının diğer bir alt tipe karşı çapraz koruma sağlayamayacağı endişesi vardır. Bu şekilde 30'a yakın aşı adayı çalışması olduğu bildirilmektedir. Bu gibi olumsuzluklar pandemi riski için aşı çalışmalarının yetersiz ve geç kalınabileceği endişesini beraberinde taşımaktadır<sup>[48,49]</sup>.

Sonuç olarak; kuş gribi doğal kaynağı olan kanatlı hayvanlar yoluyla insanlık için önemli bir sağlık problemi olmaya devam edecektir. Hastalığın seyri insan influenza kliniğinden çok daha ağır olduğu gibi, tanısı dahi moleküler DNA yöntemleri gibi pahalı yöntemlere dayanmaktadır. Bu durum dünyanın her yerinde kolaylıkla kullanılmasını engellemektedir. Tedavide kullanılan antiviral ilaçların etkinliğinin kısıtlı olması yanında, ilaç direnci bu tür ilaçlar için her zaman söz konusu olabilir. Hastalıktan korunmada kuş-kümes hayvanı-insan bulaşma zincirini kırmak bugün için en önemli önlem olarak görülmektedir. Aşı üretimi için yapılan çalışmalar, küçük bir adım olsa da, insanlık için çok büyük bir atılım olacaktır.

#### KAYNAKLAR

- Harder TC, Werner O. Avian influenza. In: Kamps BS, Hoffmann C and Preise W (eds). *Influenza Report 2006*:48-87. <http://www.influenzareport.com/influenzareport2006>.
- Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian influenza--a challenge to global health care structures. *N Engl J Med* 2004;351:2363-5.
- Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2006;35:2-13.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.
- Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006;129:156-68.
- Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza--continuing evolution and spread. *N Engl J Med* 2006;355:2174-77.
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814-22.
- Couceiro JN, Paulson JC, Baum LG. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Res* 1993;29:155-65.
- Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998;72:7367-73.
- Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4171-5.
- Webster RG, Hulse DJ. Microbial adaptation and change: Avian influenza. *Rev Sci Tech* 2004;23:453-65.
- Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002 Spring;76:105-15.
- Perroncito CE. [it. Typhoid epizootic in gallinaceous birds.] *Epizootia tifoide nei gallinacei*. Torino: Annali Accademia Agricoltura 1878;21:87-126.
- Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl 2):58-64.
- Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201-9.
- Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-88.
- Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201-9.
- Oner AF, Bay A, Arslan S, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006;355:2179-85.
- To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242-6.
- Couceiro JN, Paulson JC, Baum LG. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Res* 1993;29:155-65.
- Gambaryan AS, Tuzikov AB, Bovin NV, et al. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong. *Avian Dis* 2003;47:1154-60.
- de Jong M, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature Medicine* 2006;12:1203-7.
- Ng WF, To KF, Lam WWL, Ng TK, Lee KC. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza subtype H5N1--a review. *Human Pathology* 2006;37:381-90.
- Lee DCW, Cheung CY, Law AHY, Mok CKP, Peiris M, Lau ASY. p38 Mitogen-activated protein kinase-dependent hyperinduction of tumor necrosis factor alpha expression in response to avian influenza virus H5N1. *J Virol* 2005;79:10147-54.

25. Zhou J, Law KW, Cheung CY, Ng IHY, Peiris M, Lau L. Functional tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand production by avian influenza virus-infected macrophage. *JID* 2006;193:945-53.
26. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-56.
27. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002;185:1005-10.
28. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999;180:1763-70.
29. Apisarnthanarak A, Erb S, Stephenson I, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005;40:16-8.
30. Liem NT, Lim W; World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:210-15.
31. Schultsz C, Dong VC, Chau NV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1158-59.
32. Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager CM. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill* 2005;10:264-68.
33. Zyl GV. Laboratory findings. In: Kamps BS, Hoffmann C and Preise W (eds). *Influenza Report*. Flying publisher 2006.110-127. <http://www.influenzareport.com/influenzareport> 2006.
34. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: A review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-77.
35. Spackman E, Suarez DL. Use of a novel virus inactivation method for a multicenter avian influenza real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction proficiency study. *J Vet Diagn Invest* 2005;17:76-80.
36. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:460-61.
37. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007;7:21-31.
38. Cheng VCC, Tang BSF, Wu AKL, Chu CM, Yuen KY. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect* 2004;49:262-73.
39. Beilharz MW, Cummins JM, Bennett AL. Protection from avian influenza virus challenge by oral type 1 interferon. *BBRC* 2007;355:740-4.
40. Kong LK. Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2006;12:489.
41. Lu J, Guo Z, Pan X, et al. Passive immunotherapy for influenza A H5N1 virus infection with equine hyperimmune globulin F(ab)2 in mice. *Respiratory Research* 2006;7:43-50.
42. Huang H, Dan H, Zhou Y, et al. Different neutralization efficiency of neutralizing monoclonal antibodies against avian influenza H5N1 virus to virus strains from different hosts. *J Molecular Immunology* 2007;44:1052-5.
43. Pizza G, Amadori M, Ablashi D, Vinci CD, Viza D. Cell mediated immunity to meet the avian influenza A (H5N1) challenge. *Medical Hypotheses* 2006;67:601-8.
44. WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO; 2006, at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2007\\_01\\_27/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_01_27/en/index.html)
45. Butler D. Alarms ring over bird flu mutations. *Nature* 2006;439:248-49.
46. Murray CJ, Lopez AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: A quantitative analysis. *The Lancet* 2006;368:2211-18.
47. Congressional Budget Office. A potential influenza pandemic: Possible macroeconomic effects and policy issues. December 8, 2005. (Accessed at <http://www.dhhs.state.nh.us/DHHS/LIBRARY/Research/avian-cbo-economy.htm>).
48. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Subviral Influenza A (H5N1) Vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:1343-51.
49. Poland GA. Vaccines against avian influenza-a race against time. *N Engl J Med* 2006;354:1411-13.